

**Utilisation cosmétique d'une composition comprenant au moins une oxazoline, à titre de principe actif, comme amincissant et/ou pour prévenir et/ou traiter la cellulite**

5           La présente invention se rapporte à l'utilisation d'une composition cosmétique à action amincissante, comprenant, à titre de principe actif, au moins une oxazoline. La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'une telle composition pour prévenir et/ou traiter la cellulite.

10           L'amincissement dans le cadre de la présente invention passe préférentiellement par la lutte contre la surcharge pondérale localisée.

          L'adiposité, ou excès de graisse dans le tissu cellulaire sous-cutané, peut avoir de nombreuses causes plus ou moins complexes, plus ou moins connues ou plus ou moins comprises.

15           Le tissu adipeux, variété particulière de tissu conjonctif, est constitué d'adipocytes, séparés par des cloisons, elles-mêmes délimitées par des travées conjonctivovasculaires. La partie conjonctive comporte des fibres de collagènes, de réticuline et des cellules réticulo-endothéliales.

          Les adipocytes contiennent des quantités variables de graisses sous la forme de triglycérides, ces triglycérides étant synthétisés in vivo par les adipocytes eux-mêmes, selon des réactions de type enzymatique à partir des acides gras libres et du glycérol, produit de dégradation du glucose, contenus dans l'organisme et apportés à celui-ci par l'alimentation. Or, parallèlement, les triglycérides ainsi formés, puis stockés, dans les cellules adipocytes peuvent également se redécomposer, toujours sous l'action  
20 d'enzymes spécifiques contenues dans ces mêmes cellules, en libérant cette fois des acides gras d'une part et du glycérol et/ou des mono- et/ou des di-esters du glycérol d'autre part. Les acides gras ainsi relargués peuvent alors soit diffuser dans l'organisme pour y être consommés ou transformés de différentes façons, soit être recaptés, aussitôt ou un peu plus tard, par les adipocytes pour générer à nouveau des triglycérides.

30           Les adipocytes emmagasinent donc les calories d'origine alimentaire sous forme de triglycérides puis les transforment en acides gras libres en faisant appel à des systèmes enzymatiques. Les adipocytes, qui jouent ainsi un rôle essentiel dans la

synthèse des lipides, leur stockage et leur libération dans le sang, sont régulées par la lipogénèse, qui correspond à la formation de triglycérides par réaction enzymatique entre des acides gras et le glycérol provenant du glucose, et la lipolyse, qui correspond à la décomposition enzymatique de triglycérides en acides gras et glycérol.

5 Ces transformations se réalisent notamment sous le contrôle de médiateurs tels que l'adrénaline, les oestrogènes, qui vont bloquer ou non les lipides au sein des adipocytes, les récepteurs alpha, qui bloquent la lipolyse, et les récepteurs bêta, qui facilitent la lipolyse.

10 La cellulite, ou lipodystrophie localisée, est caractérisée par une infiltration oedémateuse du tissu adipeux qui altère l'esthétique et l'harmonie de la silhouette.

Si, pour des raisons diverses, telles qu'une nourriture trop riche, l'inactivité et/ou le vieillissement, un déséquilibre substantiel s'installe dans l'organisme entre la lipogénèse et la lipolyse, c'est à dire plus précisément si les quantités de graisses formées par lipogénèse deviennent notablement et constamment supérieures à celles qui sont éliminées par lipolyse, il se produit alors dans les adipocytes une accumulation de triglycérides, qui, si elle devient excessive, peut se traduire par une surcharge pondérale localisée et/ou progressivement par l'apparition d'une peau épaisse, à surface souvent irrégulière, d'aspect dit "peau d'orange", et de consistance plus ou moins flasque ou gélatineuse, donnant finalement à la silhouette un aspect général disgracieux.

20 Ce tissu cellulitique n'épargne pas les hommes mais est nettement plus fréquent chez les femmes, qu'elles soient minces ou rondes. Les masses graisseuses se localisent préférentiellement sur la moitié inférieure du corps, au niveau des hanches, des cuisses, du ventre, sans oublier les genoux et les chevilles.

25 La cellulite résulte notamment d'un stockage des triglycérides dans les adipocytes, qui peuvent augmenter de volume de façon considérable, en effet, ces cellules peuvent atteindre, selon les circonstances, 40  $\mu\text{m}$  à 120  $\mu\text{m}$  de diamètre, soit une augmentation de 27 fois en volume, et d'une augmentation de la viscosité de la substance fondamentale du derme, qui se traduit par une rétention d'eau et une diminution des échanges cellulaires. Ces deux mécanismes entraînent une compression des vaisseaux sanguins et lymphatiques et une congestion des tissus.

30

Pour prévenir la cellulite, il faut notamment :

- diminuer la formation de triglycérides; c'est-à-dire diminuer la lipogénèse ; et/ou

- augmenter la lipolyse ; et/ou
- restaurer une microcirculation active et régulière ; et/ou
- limiter les oedèmes.

5 Compte tenu du profond inconfort tant physique qu'esthétique, et parfois psychologique, qu'elles occasionnent auprès des individus qui en sont atteints, en particulier chez les femmes, la surcharge pondérale localisée et la cellulite constituent de nos jours des affections de moins en moins bien supportées ou acceptées.

Des méthodes ont déjà été proposées en vue de traiter la surcharge pondérale localisée et la cellulite, parmi celles-ci certaines, reposant sur des traitements  
10 chirurgicaux, tels que la liposuccion, permettent actuellement d'obtenir des résultats véritablement satisfaisants. Toutefois, de tels traitements présentent bien évidemment comme inconvénient majeur de nécessiter la mise en oeuvre sur le corps humain ou animal d'opérations invasives par nature délicates, non sans risques et souvent coûteuses.

15 Il existe également sur le marché de nombreux cosmétiques amincissants et /ou qui ont une action anti-cellulite. Comme exemples d'actifs fréquemment utilisés, on peut notamment citer les extraits végétaux, tels que les extraits de caféine, de Gingko biloba, de reine-des-prés, de Centalla asiatica, d'arnica, de noix de cola, du fracon, du lierre grimpant, de romarin, de souci, de ginseng, de millepertuis, d'orthosiphon, d'algues  
20 brunes, d'algues rouges, de bouleau, ... qui sont des agents lipolytiques et la sphingosine et la rutine, extrait de *Ruta graveolens*, qui sont des agents liporéducteurs.

Les lipolytiques agissent au niveau de l'élimination des surcharges lipidiques (lipolyse) et les liporéducteurs luttent contre la formation de graisse (lipogenèse).

25 Ces actifs sont le plus souvent administrés par voie topique, mais ils peuvent aussi être admonistrés *per os*.

A ces actifs spécifiques, peuvent s'ajouter des actifs désinfiltrants, tels que le virbunum, la pensée sauvage, et des veinotoniques, tels que le ruscus, l'escine, qui sont souvent associés aux actifs amincissants.

30 Enfin, les formulations comprenant ces actifs amincissants et/ou anti-cellulite connus peuvent être complétées par des actifs restructurant et lissant qui luttent contre le relâchement de la peau.

Le domaine de la cosmétique est perpétuellement à la recherche de nouvelles molécules ou de nouveaux extraits efficaces pour lutter contre l'adiposité humaine ou animale, et ceci en vue notamment d'obtenir un effet général, ou au contraire localisé, d'amincissement et/ou d'affinement de la peau ou de la silhouette.

5

Dans sa demande de brevet française n° 01/16917, la Demanderesse décrit l'utilisation d'oxazolines, qui permettent l'inhibition de la migration des cellules de Langerhans.

La Demanderesse décrit ainsi un médicament, comprenant au moins une oxazoline en tant que principe actif, destiné au traitement ou à la prévention des réactions allergiques, et/ou inflammatoires, et/ou irritatives de la peau et/ou des muqueuses.

La demande de brevet US 4 876 249 décrit des compositions comprenant des oxazolines, dans lesquelles les oxazolines sont des promoteurs de pénétration d'agents actifs physiologiques à travers la couche *stratum corneum* de la peau.

15

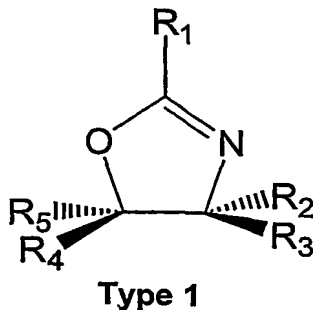
D'une manière surprenante, la Demanderesse a découvert que les oxazolines sont également capables d'inhiber la lipogénèse dans des adipocytes humains.

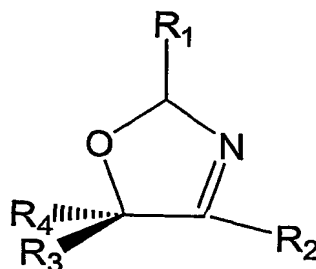
La Demanderesse a ainsi découvert qu'une composition comprenant au moins une oxazoline, à titre de principe actif, peut être utilisée en tant que composition amincissante, et/ou pour prévenir et/ou traiter la cellulite.

20

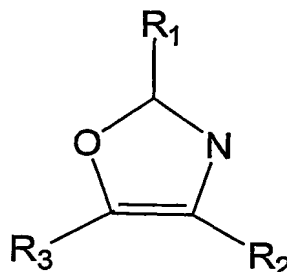
Les oxazolines selon la présente invention répondent aux formules générales suivantes:

25





Type 2

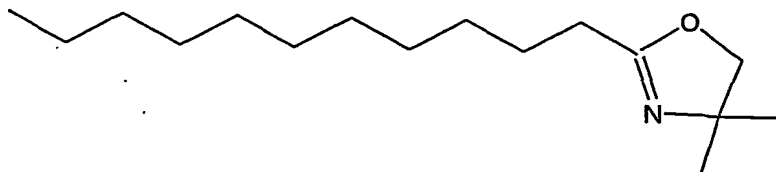


Type 3

dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{40}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturation(s) éthylénique(s) ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH) et alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  ( $OC_1$ - $C_6$ ) ;  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent, de manière indépendante, un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un groupe alkyle en  $C_1$ - $C_{30}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturations éthyléniques ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH), alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  ( $OC_1$ - $C_6$ ) et alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  carbonyles ( $COOC_1$ - $C_6$ ). Par le terme de "alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  ( $OC_1$ - $C_6$ )", on entend au sens de la présente invention, un radical alcoxy dont le groupement alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone.

Selon un mode avantageux de la présente invention, la dite oxazoline est une oxazoline de type 1 sélectionnée dans le groupe composé de la 2-undécyl-4-

hydroxyméthyl-4-méthyl-1,3-oxazoline, de la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, de la (E)-4,4-diméthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, de la 4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadécyl-1,3-oxazoline, la (E)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4-éthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-oxazoline. Avantageusement, la  
5 dite oxazoline est la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, appelée OX100, de formule:



De nombreuses voies de synthèse sont connues pour préparer les composés oxazolines selon l'invention. Ainsi, celles-ci peuvent être préparées par synthèse  
10 chimique en faisant réagir un acide gras (ou un ester méthylique) et un amino-alcool, le plus souvent en présence d'un agent azéotrope afin de favoriser l'élimination de l'eau formée (et du méthanol formé). Une autre voie de synthèse possible consiste à condenser un halo-amide en présence d'une base forte ou de carbonate de sodium (R. M. Lusskin, J. Amer. Chem. Soc., 72, (1950), 5577). Les oxazolines peuvent également  
15 être synthétisées par réaction des époxydes sur les nitriles, par réaction du chlorure de thionyle sur les hydroxyamides ou encore, par action d'un acide sur une aziridinylphosphine.

Par l'expression « amincissement » ou « lutte contre la surcharge pondérale localisée », on entend selon la présente invention une action permettant d'éviter ou tout  
20 au moins de réduire la formation de graisses sous-cutanées telles que décrites précédemment. Cette action se traduit notamment par une diminution des surcharges ou réserves disgracieuses, par un affinement de la silhouette, par une accélération de l'élimination des excédents, par une meilleure définition du contour de corps ou encore  
25 une silhouette resculptée.

Par méthode de « traitement cosmétique pour lutter contre la surcharge pondérale localisée » on entend, selon la présente invention, la mise en œuvre d'un

traitement cosmétique permettant de mesurer de manière visible l'action décrite ci-dessus.

5 Ainsi, une composition topique comprenant une ou des oxazolines utilisée selon l'invention peut être appliquée sur les zones de la peau susceptibles de former ces surcharges pondérales localisées, à savoir des zones où ces surcharges sont déjà formées ou en cours de formation.

La composition cosmétique selon l'invention se caractérise en ce que la concentration en oxazoline est avantageusement comprise entre environ 0,01 et environ 10% en poids, et plus avantageusement entre environ 0,01 et environ 3% en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition qui permet la mise en oeuvre de l'invention comprend un support cosmétiquement acceptable, c'est à dire un support compatible avec la peau et peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou 15 huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et ou non-ionique, d'un dispositif trans-dermique ou sous 20 toute autre forme pour application topique.

Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse ou d'un gel.

25 Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut aussi être appliquée au moyen d'un patch.

Avantageusement, le milieu cosmétiquement acceptable est une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans eau, une 30 microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules, un dispositif trans-dermique

La composition selon l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans le domaine cosmétique, tels que les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les épaississants, les conservateurs, les antioxydants, les solvants, les parfums, les agents chélateurs, les absorbeurs d'odeur, des filtres chimiques ou minéraux, des pigments minéraux, les tensioactifs, les polymères, les huiles de silicone et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20% du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans les vésicules lipidiques et ou dans les nanoparticules.

Lorsque la composition de l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 5 à 80% en poids, et de préférence de 5 à 50% du poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30% en poids, et de préférence de 0,5 à 20% du poids total de la composition.

Comme huiles utilisables dans les compositions permettant de mettre en œuvre l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles d'origine végétale (huile d'abricot, huile de tournesol, huile de prune), les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse, les huiles siliconées et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire d'abeilles).

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-40, le stéarate de PEG-100, les esters d'acide gras et de polyol tels que le stéarate de glycéryle et le tristéarate de sorbitane.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinylques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles



modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

Les modes d'administration, les posologies et les formes galéniques optimales des composés et compositions selon l'invention peuvent être déterminés selon les critères généralement pris en compte dans l'établissement d'un traitement cosmétique, de préférence dermatologique, adapté à un patient comme par exemple le poids corporel du patient, l'excès de graisse constaté, l'aspect du tissu cellulitique, la tolérance au traitement, le type de peau.

La composition utilisée selon l'invention peut contenir d'autres actifs à action amincissante comme les lipolytiques et les liporéducteurs tels que décrits en introduction, conduisant à un effet complémentaire ou éventuellement synergique.

L'invention concerne ainsi l'utilisation d'oxazoline pour la préparation de compositions topiques utiles pour prévenir et/ou traiter la cellulite et/ou pour favoriser l'amincissement et notamment pour lutter contre la surcharge pondérale localisée, caractérisée en ce que l'on applique, de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps une ou plusieurs oxazoline ainsi qu'un ou plusieurs actifs amincissants de type lipolytique et/ou un ou plusieurs actifs amincissants de type liporéducteur.

L'actif amincissant de type lipolytique peut être choisi parmi : la caféine, le rhodystérol, la palmitoyl-carnitine, les bioactifs alpha et gamma, l'escine, le ginkgo biloba et la sphingosine. L'actif amincissant de type liporéducteur peut être choisi parmi : l'andiroba, la Garcinia Cambogia, la rutine.

On peut également appliquer de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps un ou plusieurs actifs désinfiltrants et/ou veinotoniques en plus de l'application de la composition utilisée selon l'invention. Les actifs désinfiltrants ou veinotoniques peuvent être choisis parmi : le viburnum, le lierre, l'arnica, la pisolle, la pensée sauvage, le Fucus vesiculosus, la ruscus, le ginkgo biloba et l'escine.

La composition utilisée selon l'invention peut en outre comprendre d'autres actifs tels que :

- Un extrait de fleurs *sophora japonica*: cet extrait est riche en flavonoïdes (anti radicalaire) et en rutine. Cet actif favorise la microcirculation, facilitant et activant le drainage et la désinfiltration des tissus ;
- L'extrait de *centella asiatica* : Extrait de *centella*, plante originaire de l'Afrique de l'est et du Madagascar. Cet actif contient des terpènes (*asiaticosides*, de l'acide *asiatica* et de l'acide *madécassique*), aux propriétés drainantes, désinfiltrantes et raffermissantes sur les tissus. Il est notamment utilisé dans les produits amincissants mais aussi dans les produits anti-vergetures, anti-rides et cicatrisants ; 0 à 5% d'extrait de *centella* peut ainsi être présent dans une composition amincissante ;
- « Hydrolyzed Soy Protein » : protéine de soja qui est un élastorégulateur. Ces peptides du soja peuvent être tout peptide obtenu par hydrolyse de protéines extraites du soja, selon des conditions opératoires connues de l'homme du métier, en d'autres termes tout hydrolysate de protéine du soja. Les peptides de soja, qui sont décrits dans la demande de brevet WO 00/19974 sont particulièrement adaptés pour être introduits dans les compositions utilisées dans le cadre de la présente invention. Cet actif permet la restauration des mécanismes de renouvellement cellulaire, active la synthèse des éléments structuraux de la matrice extracellulaire et possède une action restructurante, régénérante et raffermissante ; 0 à 5% de protéine de soja peut ainsi être présent dans une composition amincissante ;
- des actifs anti-âge et/ou raffermissant, parmi lesquels on peut citer les furanes d'avocat, le rétinol et ses dérivés, la vitamine C, la vitamine E, le silicium, ou les insaponifiables de soja etc... ;
- des agents lissants, tels que notamment l'AHA ;
- des antioxydants ;
- des actifs capables de bloquer la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes dont notamment des triterpènes, des antagonistes PPARs (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*), des inhibiteurs de MMPs notamment l'extrait peptidique de lupin tel que décrit dans la demande de brevet français FR 2 792 202;
- des actifs pour favoriser l'amincissement tel que les isoflavones, notamment les isoflavones décrites dans la demande de brevet français n°0207995 ; etc...

La présente invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique pour favoriser l'amincissement, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition cosmétique comprenant une ou plusieurs oxazoline.

5 Un autre objet de la présente invention est une méthode de traitement cosmétique pour prévenir et/ou traiter la cellulite, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition comprenant une ou plusieurs oxazoline.

Un objet de la présente invention est également une méthode de traitement cosmétique pour affiner la silhouette, accélérer l'élimination des excédents, mieux définir le contour du corps et/ou resculpter la silhouette, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition comprenant une ou plusieurs oxazoline.

10 La surcharge pondérale se caractérise, dans le cadre de la présente invention, par un surpoids, par rapport au « poids idéal », non pathologique. Le traitement cosmétique selon l'invention permet de perdre ou d'affiner des rondeurs localisées superflues mais ne s'identifie pas à un traitement thérapeutique.

15 Selon une variante avantageuse de l'invention, lors de ces méthodes de traitement cosmétique, on applique par voie topique sur les zones de la peau susceptibles de former des surcharges pondérales localisées, de façon simultanée, préparée ou étalée dans le temps, une ou plusieurs oxazoline ainsi qu'un ou plusieurs actifs amincissants de type lipolytique et/ou liporéducteur, et/ou un ou des actifs désinfiltrants et/ou veinotoniques.

20 Les figures 1 et 2 illustrent l'effet de l'OX100 sur l'incorporation d'acétate radio-marqué dans les lipides adipocytaires. Les résultats sont exprimés en pourcentage du témoin et représentent l'incorporation d'acétate radiomarqué.

Les exemples suivant illustrent la présente invention.

**Exemple 1 : crème huile dans eau**

INGREDIENTS	% p/p
Eau	QSP 100
Squalane	5,00
Petrolatum	5,00
Glycérine	5,00
Isodecyl Neopentanoate	5,00
Pentaerythrityl Tetraethylhexanoate	5,00
Cyclométhicone	4,00
Alcool Cétéarylique	3,00
Myristyl Myristate	2,00
Laureth-23	2,00
Silice	2,00
Furane Heptadécadiénylique	0,1 à 10
Cire d'abeille	1,00
Gomme Sclerotium	1,00
PEG-6	1,00
Polyacrylamide	0,80
Stéarate de Glyceryl	0,70
Diméthiconol	0,70
Glucoside de Cetearyl	0,60
C13-14 Isoparafine	0,40
Acide Citrique	0,14
Laureth-7	0,10
4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
Caféine	0,1 à 10
Extrait de Enteromorpha Compressa	0,01 à 5
Extrait de Garcinia Cambogia	0,01 à 10
Extrait de Ginkgo Biloba	0,01 à 10
Extrait de Fleurs de Sophora Japonica	0,01 à 20
OX100	0,01 à 10
Conservateur	QS
Parfum	QS

5

QS = quantité suffisante

QSP = quantité suffisante pour

**Exemple 2 : crème eau dans huile**

INGREDIENTS	% p/p
Eau	QSP 100
Polyisobutène Hydrogéné	7,00
Stéarate Isocétylique	7,00
Cyclométhicone	4,80
Glycérine	4,00
Huile Minérale	3,00
Oxide de Zinc	3,00
Butylène Glycol	2,00
Isononyl Isononanoate	2,00
Cire d'abeille	2,00
Cétyl Diméthicone Copolyol	1,70
Polyglycéril-4 Isostéarate	1,65
Hexyl laurate	1,65
Disodium tartrate	1,60
Chlorure de Sodium	1,00
PEG-6	1,00
4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
Retinyl palmitate	0,01 à 10
Extrait de Enteromorpha Compressa	0,01 à 5
Extrait de Fleurs de Sophora Japonica	0,01 à 20
Extrait de Centella Asiatica	0,01 à 5
OX100	0,01 à 10
Conservateur	QS
Parfum	QS

**Exemple 3 : stick**

<b>INGREDIENTS</b>	<b>% p/p</b>
Huile de Castor	QSP 100
Alcool Oléylique	20,00
Huile de Noyaux de Palme Hydrogénée	17,00
Cire Candelilla	11,00
Polyglyceryl-3 Cire d'Abeille	10,00
Huile Minérale	9,57
Heptadecadienyl Furane	0,1 à 10
Beurre de Karité	2,00
4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
Quaternium-18 Hectorite	1,10
Dioxyde de Titane	1,00
Tocopheryl Acétate	0,50
Propylene Carbonate	0,33
Parfum	QS
Rétinol	0,01 à 10
Extrait de Enteromorpha Compressa	0,01 à 5
Extrait de Fleurs de Sophora Japonica	0,01 à 20
Extrait de Centella Asiatica	0,01 à 5
OX100	0,01 à 10

5

QS = quantité suffisante

QSP = quantité suffisante pour

**Exemple 4 : gel crème**

INGREDIENTS	% p/p
Eau	QSP 100
Cyclométhicone	5,40
Octyl Palmitate	5,00
Glycérides de Coco Hydrogénés	3,00
Alcool Béhénylique d'Arachide	2,55
Propylène Glycol	2,50
Isodécyl Néopentanoate	2,00
Stéarate de Glycéryle	1,70
Alcool Cétylique	1,30
Acide Stéarique	1,00
PEG-6	1,00
Cire d'Abeille	0,40
C13-14 Isoparafine	0,40
Butylène Glycol	0,16
Glycérine	0,16
Alcool Cétéarylique	0,10
Cetyl Palmitate	0,10
Cocoglycérides	0,10
Laureth-7	0,10
4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
Extrait de Enteromorpha Compressa	0,01 à 5
Extrait de Fleurs de Sophora Japonica	0,01 à 20
Extrait de Centella Asiatica	0,01 à 5
OX100	0,01 à 10
Conservateur	QS
Parfum	QS

QS = quantité suffisante

QSP = quantité suffisante pour

**Exemple 5 : spray**

INGREDIENTS	% p/p
Eau	QSP 100
Glycérine	4,00
Montmorillonite	3,00
PEG-6	3,00
Glycine	0,30
Acide Citrique	0,09
4,5,7-Trihydroxyisoflavone	0,01 à 10
Extrait de Enteromorpha Compressa	0,01 à 5
Extrait de Fleurs de Sophora Japonica	0,01 à 20
Extrait de Centella Asiatica	0,01 à 5
OX100	0,01 à 10
Conservateur	QS
Parfum	QS

5

QS = quantité suffisante  
QSP = quantité suffisante pour

10 **Exemple 6 : Evaluation de la synthèse lipidique dans des adipocytes en suspension**

Produit à l'essai

Une solution d'OX100, diluée à une concentration de  $10^{-2}$  M dans du DMSO, a été testée.

15 Conditions de culture

Des adipocytes humains normaux ont été isolés à partir de biopsies abdominales (chirurgie plastique). Immédiatement après la réception, les prélèvements sont incubés pendant 30 minutes à 37°C en présence de collagénase (fournie par la société Sigma). La suspension d'adipocytes est ensuite rincée et diluée trois fois dans le milieu de culture. Le milieu de culture est constitué de :

- 1,87 mg/ml bicarbonate (fourni par la société Life Technologies),
- 25 UI/ml/ 25µg/ml de penicilline/streptomycine (fournis par la société Life Technologies),
- 2 mM de glutamine (fourni par la société Life Technologies),
- 25 - 100% v/v de MEM (fourni par la société Merck Eurolab), et
- 0,5% p/v d'albumine d'origine bovine (fourni par la société Sigma).



Evaluation de la synthèse lipidique

Les adipocytes en suspension sont incubés pendant 1 heure à 37°C en présence de différentes concentrations d'OX100. Les concentrations en OX100 testées sont de 20 µM, 4 µM et 0,8 µM.

- 5 Un volume de 10 ml d'acétate radio-marqué (2-C<sup>14</sup>, 60,87 µCi/ml, fourni par la société Amersham) est ensuite ajouté à la préparation.
- Après 4 heures d'incubation, les lipides sont extraits selon la procédure décrite par Bligh et Dyer, Can J Biochem Physiol, 37, 922, (1959), (méthanol/chloroforme/eau), évaporés sous azote et la radio-activité incorporée a été quantifiée par scintillation
- 10 liquide (appareil de scintillation liquide de référence LKB 1210, fourni par la société Rackbeta).
- L'éventuelle interaction entre l'acétate radio-marqué et l'OX100 a été évaluée afin de confirmer la spécificité du marquage, en incubant la plus forte concentration d'OX100 (20 µM) avec de l'acétate seul.

15

Résultats

L'OX100 n'induit aucune interférence avec le radio-marquage.

Après 4 heures d'incubation, l'incorporation de C<sup>14</sup> était élevée dans les adipocytes contrôles (185 000 cpm). Le bruit de fond à T0 était faible.

- 20 La molécule de référence, la céruline (inhibiteur de FAS, Fatty Acid Synthase) testée à 10 µM inhibe l'incorporation d'acétate (95% d'inhibition/témoin). Ce résultat valide l'essai.

L'OX100 à 20 et 4 µM diminue l'incorporation d'acétate de respectivement 31 et 25% du témoin (figure 1)

- 25 On a montré de manière tout à fait inattendue que l'OX100 est capable d'inhiber la lipogénèse dans des adipocytes humains.

30 **Exemple 7 : Evaluation de la synthèse lipidique dans des adipocytes en suspension**

Produit à l'essai

Une solution d'OX100 (10<sup>-2</sup> M dans du DMSO) a été testée.

Conditions de culture : elles sont identiques à celle de l'exemple 6

Evaluation de la synthèse lipidique

Les adipocytes en suspension sont incubés pendant 1h à 37°C en présence de différentes concentrations d'OX100 (10, 20 et 100 µM). Un volume de 10 ml d'acétate radio-marqué (2-C<sup>14</sup>, 60,87 µCi/ml, Amersham) est ensuite ajouté à la préparation. Après 4h  
5 d'incubation, les lipides sont extraits selon la procédure décrite par Bligh et Dyer (méthanol/chloroforme/eau), évaporés sous azote et la radio-activité incorporée a été quantifiée par scintillation liquide (LKB 1210 Rackbeta).

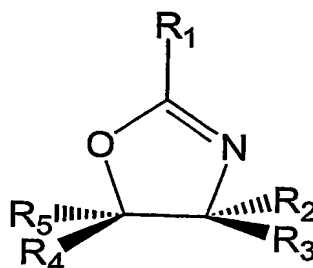
Résultats

- 10 L'OX100 n'induit aucune interférence avec le radio-marquage.  
La molécule de référence, la céruline (inhibiteur de FAS, Fatty Acid Synthase) testée à 10 µM inhibe l'incorporation d'acétate (75% d'inhibition/témoin). Ce résultat valide l'essai.  
L'OX100 testé à 10, 20 et 100 µM diminue significativement l'incorporation d'acétate  
15 dans les lipides (respectivement 35, 38 et 39% du témoin ; figure 2).

L'OX100 a montré une activité inhibitrice significative de la synthèse des lipides. L'OX100 est donc capable d'inhiber la lipogenèse dans des adipocytes humains en culture.

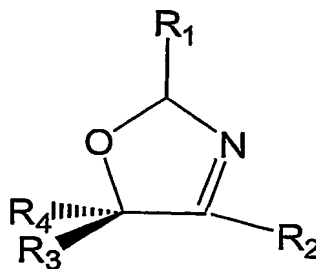
## REVENDICATIONS

1. Utilisation cosmétique d'une composition comprenant au moins une oxazoline, à  
5 titre de principe actif, comme amincissant.
2. Utilisation cosmétique d'une composition comprenant au moins une oxazoline, à  
titre de principe actif, pour prévenir et/ou traiter la cellulite.
- 10 3. Utilisation cosmétique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2  
caractérisée en ce que ladite oxazoline répond aux formules générales suivantes:

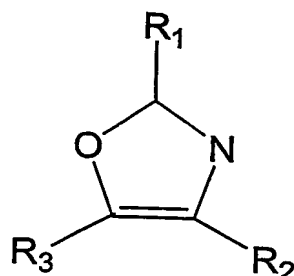


Type 1

15



Type 2



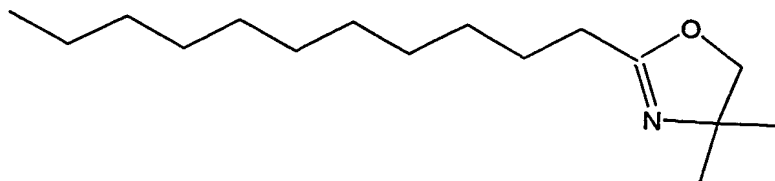
Type 3

dans laquelle  $R_1$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_{40}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturation(s) éthylénique(s) ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH) et alcoxy en  $C_1-C_6$  ( $OC_1-C_6$ ) ;

$R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent, de manière indépendante, un atome d'hydrogène, un radical hydroxy, ou un groupe alkyle en  $C_1-C_{30}$ , linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, comprenant éventuellement une ou plusieurs insaturations éthyléniques ainsi que un ou plusieurs substituant(s) choisi(s) dans le groupe formé par les radicaux hydroxy (OH), alcoxy en  $C_1-C_6$  ( $OC_1-C_6$ ) et alcoxy en  $C_1-C_6$  carbonyles ( $COOC_1-C_6$ ).

4. Utilisation cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite oxazoline est une oxazoline de type 1 sélectionnée dans le groupe composé de la 2-undécyl-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-1,3-oxazoline, de la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, de la (E)-4,4-diméthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, de la 4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadécyl-1,3-oxazoline, la (E)-4-hydroxyméthyl-4-méthyl-2-heptadéc-8-ényl-1,3-oxazoline, la 2-undécyl-4-éthyl-4-hydroxyméthyl-1,3-oxazoline.

5. Utilisation cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite oxazoline est la 2-undécyl-4,4-diméthyl-1,3-oxazoline, appelée OX100, de formule:



6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend entre 0,01 et 10% en poids d'oxazoline, avantageusement entre 0,01 et 3% en poids d'oxazoline, par rapport au poids total de la composition et un milieu cosmétiquement acceptable.
7. Utilisation cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on applique, de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps, une ou plusieurs oxazolines ainsi que un ou plusieurs actifs amincissants de type lipolytique et/ou à un ou plusieurs actifs amincissants de type liporéducteur.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'on applique en outre de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps, un ou plusieurs actifs désinfiltrants et/ou veinotoniques.
9. Utilisation cosmétique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est à application topique.
10. Méthode de traitement cosmétique pour favoriser l'amincissement, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition cosmétique comprenant une ou plusieurs oxazolines.
11. Méthode de traitement cosmétique pour prévenir et/ou traiter la cellulite, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition comprenant une ou plusieurs oxazolines.
12. Méthode de traitement cosmétique pour affiner la silhouette, accélérer l'élimination des excédents, mieux définir le contour du corps et/ou resculpter la

silhouette, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique une composition comprenant une ou plusieurs oxazolines.

13. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 10  
5 à 12, caractérisée en ce que l'on applique par voie topique sur les zones de la peau susceptibles de former des surcharges pondérales localisées, de façon simultanée, séparée ou étalée dans le temps, une ou plusieurs oxazolines ainsi qu'un ou des actifs amincissants de type lipolytique et/ou liporéducteur et/ou un ou des actifs désinfiltrants et/ou veinotoniques.

1/2

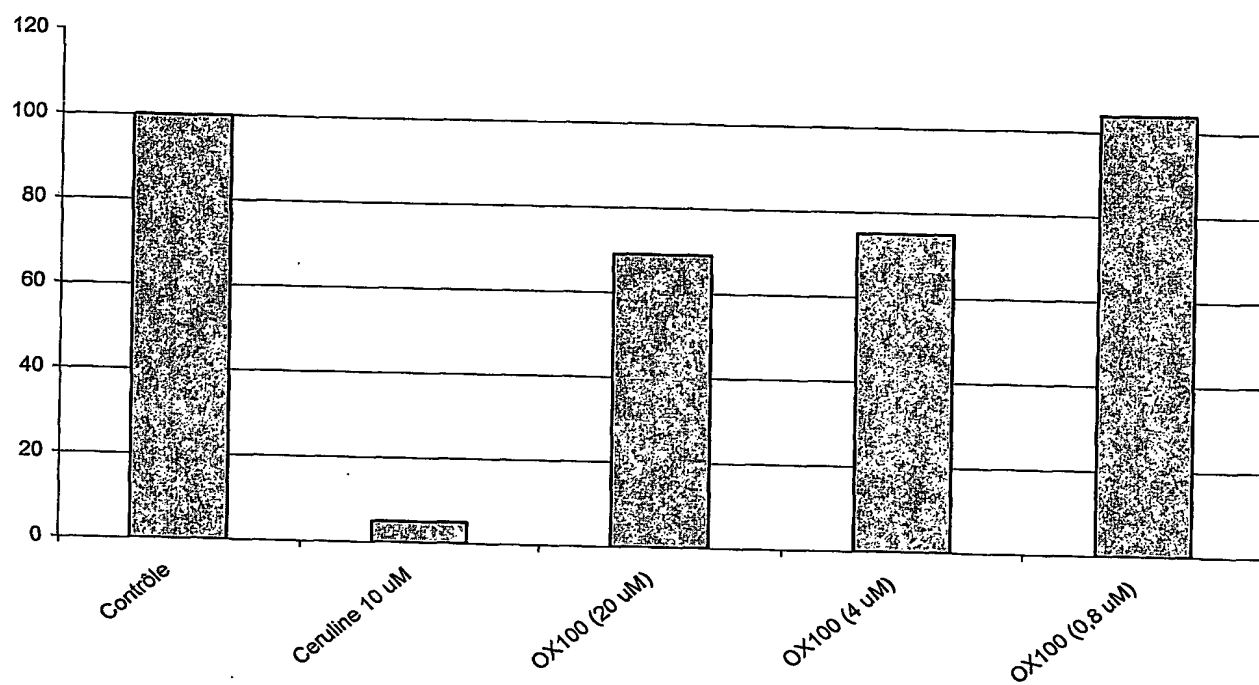


Figure 1

2/2

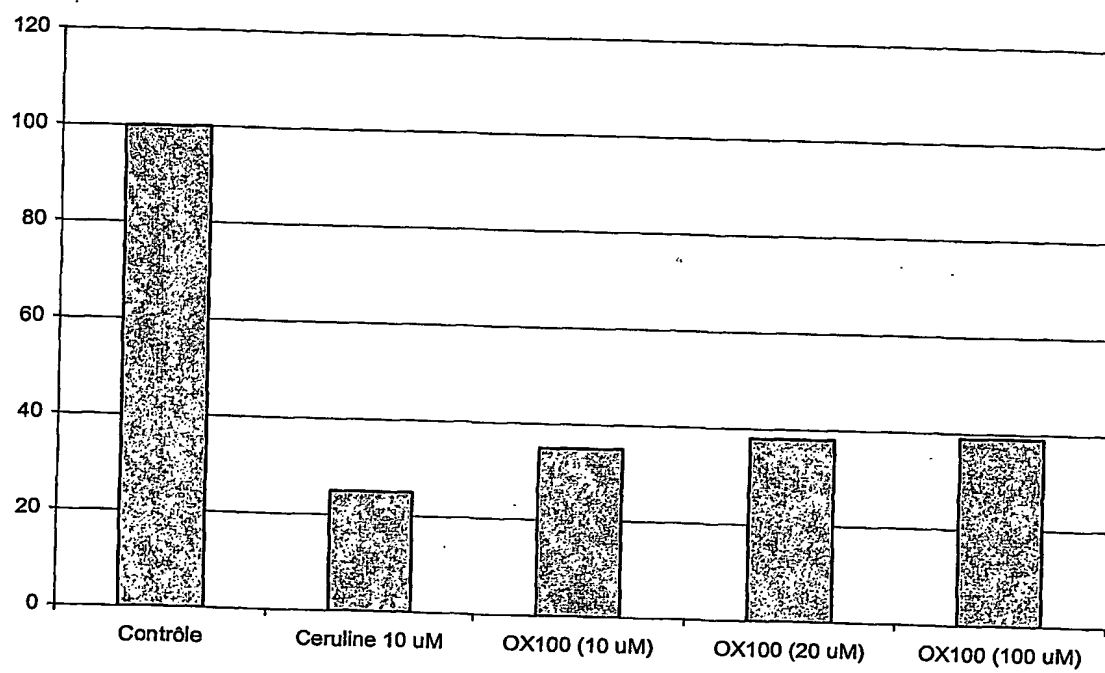


Figure 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR2004/001504

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 4 876 249 A (RAJADHYAKSHA VITHAL J) 24 October 1989 (1989-10-24) cited in the application the whole document	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 03, 5 May 2003 (2003-05-05) & JP 2002 338555 A (ONO PHARMACEUT CO LTD), 27 November 2002 (2002-11-27) abstract	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 05, 30 April 1998 (1998-04-30) & JP 10 017565 A (SANKYO CO LTD), 20 January 1998 (1998-01-20) abstract	1-13

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 October 2004

Date of mailing of the international search report

28/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diebold, A

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

...T/FR2004/001504

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4876249	A	24-10-1989	EP 0296199 A1	28-12-1988
			JP 1502191 T	03-08-1989
			WO 8804938 A1	14-07-1988
			US 5030629 A	09-07-1991
JP 2002338555	A	27-11-2002	NONE	
JP 10017565	A	20-01-1998	NONE	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001504

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
CIB 7 A61K7/48

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)  
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	US 4 876 249 A (RAJADHYAKSHA VITHAL J) 24 octobre 1989 (1989-10-24) cité dans la demande le document en entier	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 03, 5 mai 2003 (2003-05-05) & JP 2002 338555 A (ONO PHARMACEUT CO LTD), 27 novembre 2002 (2002-11-27) abrégé	1-13
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1998, no. 05, 30 avril 1998 (1998-04-30) & JP 10 017565 A (SANKYO CO LTD), 20 janvier 1998 (1998-01-20) abrégé	1-13

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*G\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 octobre 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/10/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Diebold, A

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR2004/001504

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4876249	A	24-10-1989	EP 0296199 A1	28-12-1988
			JP 1502191 T	03-08-1989
			WO 8804938 A1	14-07-1988
			US 5030629 A	09-07-1991
JP 2002338555	A	27-11-2002	AUCUN	
JP 10017565	A	20-01-1998	AUCUN	